

# 東北地方の地域住民コホート研究における強制オシレーション法測定データの分布

著者	三浦 絵美里
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18546号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126130">http://hdl.handle.net/10097/00126130</a>

博士論文

# 東北地方の地域住民コホート研究における 強制オシレーション法測定データの分布

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

内科病態学講座 産業医学分野

三浦 絵美里

## 目次

I 要約	・ ・ ・ ・ ・ P. 3
II 研究背景	・ ・ ・ ・ ・ P. 5
III 研究目的	・ ・ ・ ・ ・ P. 10
IV 研究方法	・ ・ ・ ・ ・ P. 11
V 研究結果	・ ・ ・ ・ ・ P. 13
VI 考察	・ ・ ・ ・ ・ P. 16
VII 結論	・ ・ ・ ・ ・ P. 21
VIII 文献	・ ・ ・ ・ ・ P. 22
IX 図	・ ・ ・ ・ ・ P. 27
X 表	・ ・ ・ ・ ・ P. 27

## I 要約

**背景：**強制オシレーション法（以下 FOT; forced oscillation technique）は、非侵襲的に安静換気で呼吸抵抗（以下 Rrs; respiratory system resistance）と呼吸リアクタンス（以下 Xrs; respiratory system reactance）を測定する呼吸機能検査の一つであり、閉塞性肺疾患を中心に多くの臨床研究が行われ、実際の臨床でも喘息の診療などを中心に普及が進んでいる。これまで、FOT に関しては、コホート研究における成績が報告されていて貴重な基礎情報となっている。本研究では、東北メディカル・メガバンク計画(以下 TMM; The Tohoku Medical Megabank Project)の一環である地域住民コホート研究において、FOT 測定データの分布を調べるとともに、臨床情報や生体データとの関連を明らかにすることを目的とした。

**方法：**TMM 地域住民コホート研究において、2013 年～2016 年の期間、17,708 人から参加のインフォームドコンセントを取得した。このうち、データの不備や同意の撤回があった 1,477 人を除外し、最終的に 16,231 人（男性 4,886 人、女性 11,345 人）の FOT パラメータ R5 と X5（それぞれ 5Hz の Rrs と Xrs）と関連情報を解析した。

FOT は広域周波オシレーション法機器モストグラフを用いた。

**結果：**R5 と X5 は、これまで報告されている通り非正規分布を示した。明らかな男女差があり、特に R5 で男性よりも女性で際立って高値を示した。R5 および X5 は、体格指数（以下 BMI; body mass index）、喫煙歴、慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD; chronic obstructive pulmonary disease）や喘息の病歴、血清 IgE 値、末梢好酸球数と有意に相

関していた。臨床背景を整理するため男性被験者を閉塞性換気障害の有無と R5 値の高低により 4 つのグループに分類したところ、閉塞性換気障害がない ( $FEV_1/FVC > 0.7$ ) にもかかわらず R5 が高い ( $> 3.00 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ ) 群では肥満の関与が示唆された。

**結論：**本研究では、大規模コホートにおける FOT 測定データの分布を明らかにし、体格、喫煙歴および喘息に関連するバイオマーカーとの関連を認めた。本研究は FOT データの有力な基礎情報であり、実際の臨床において測定値を解釈するための強力なツールになると思われる。

## II 研究背景

### 1. 強制オシレーション法

#### 1.1 概要

1950 年代から研究されてきた強制オシレーション法（以下 FOT; forced oscillation technique）は、呼吸機能検査の一種であり、呼吸メカニクスの評価を目的とした非侵襲的な検査法で、安静換気のうちに測定が可能である<sup>1,2)</sup>。FOT は、機械的に発生させた空気圧振動のオシレーション波を、安静換気中の被験者の口腔を通して呼吸器に加えるものである。この時、口腔内に生じる気流量と圧振動の比は、呼吸器の抵抗、弾性、慣性などの機械的要素によって影響されて変化する。口腔気流量と口腔内圧を連続モニターすることで測定された口腔気流量と口腔内圧の比は、呼吸インピーダンス（Zrs; respiratory system impedance）と呼ばれる指標であり、Zrs は呼吸抵抗（Rrs; respiratory system resistance）と呼吸リアクタンス（Xrs; respiratory system reactance）の 2 つの成分を持つ。仮に正弦波のオシレーション波を安静換気中のヒトに加えた場合、結果として生じる口腔内圧と口腔気流量の正弦波には、弾性と慣性の成分の存在のため、位相差が生じる。正弦波は工学的に分離することが可能であり、位相差が 0 の成分と 90 度の成分毎に解析が可能である。Rrs は、Zrs のうち位相差が 0 の成分であり、抵抗を意味する。Xrs は、位相差がプラス 90 度とマイナス 90 度の成分の和であり、前者は慣性の大きさ、後者は弾性の大きさを意味する。

今日では、FOT は新技術によって広域周波オシレーション法として発展し、臨床

に広く普及するにいたっている。広域周波オシレーション法は、単一の周波数のみ含む正弦波ではなく、一定の範囲の周波数成分を含むパルス波（三角波、ハニング波など）や人工的雑音波をオシレーション波として使用するものである。単一周波数の正弦波 FOT において、オシレーション波の周波数を変化させて得る周波数特性を調べるためには、周波数ごとに測定を繰り返す長時間で繁雑な作業が必要であったが、広域周波オシレーション法が開発されてからは、周波数特性を 1 回の測定で短時間のうちに評価することが可能になった。わが国で販売されている広域周波オシレーション法の機器としては、ドイツ製では 2003 年発売の IOS マスタースクリーン（以下 IOS）（イエーガー社）、日本製では 2009 年発売のモストグラフ-01 および 2016 年発売の卓上型のモストグラフ-02（チェスト社）がある（図 1）。モストグラフは東北大学とチェスト社の共同研究によって開発された<sup>3)</sup>。卓上型のモストグラフ-02 は、訪問診療現場での活用や、仰臥位での測定が容易なので座位保持困難な患者や麻酔科領域における活用も想定され、測定対象者が大幅に広がった。現在、広域周波オシレーション法を主流とする FOT は、閉塞性肺疾患を中心に臨床研究が進んでおり<sup>4)</sup>、特に喘息の領域を中心に臨床でも広く使用されるにいたっている。

## 1.2 FOT とスパイロメトリーの違い

現在最も一般的に使用されている呼吸機能検査であるスパイロメトリーは、検査手技を習得するのに一定の訓練が必要で、被検者側にも努力呼吸が必要なことから、実施困難者（指示に従えないもしくは努力呼吸が出来ない小児、高齢者、呼吸器疾患患

者など)の存在が課題である<sup>5)</sup>。スパイロメトリーの測定成功率は6歳までで50%、10歳の85%でプラトーに達するとの報告がある<sup>6)</sup>。一方、FOTはスパイロメトリーと比較して、検査手技の習得は容易であり、特別な努力呼吸が不要で安静換気で行えることから、スパイロメトリー実施困難者であってもFOTでは適切に実施することが可能であることが報告されるようになった。実際、小児科領域では、就学児のFOT測定成功率はほぼ100%と報告されている<sup>7)</sup>。スパイロメトリーではほとんど不可能だった6歳以下の年少者についても測定の範囲が広がっており、2〜3歳程度から測定が可能となった。同一症例の小児期からの追跡など、臨床研究への応用が期待されている。

呼吸器疾患の診断にはスパイロメトリーが基準となっている場合が多い。これまでスパイロメトリーの基準に対して、FOTの感度や特異度などを示した報告は少ない。市川らは、喘息診断においてR5のカットオフ値を2.91 cmH<sub>2</sub>O/l/secとすると、感度68%、特異度82%と報告している。更に呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO)≥22ppbのクライテリアを合わせると、感度94%、特異度82%と、臨床上非常に有力な指標となることが期待される<sup>8)</sup>。このような臨床研究はまだ少なく、今後更に新しく研究成績が加わっていき、スパイロメトリーと並んでFOTが基準となった診断方法にもつながる可能性がある。

## 2. 東北メディカル・メガバンク計画



東北メディカル・メガバンク計画（以下 TMM; The Tohoku Medical Megabank Project）は、東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo; Tohoku University Tohoku Medical Megabank Organization）と岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構（IMM; Iwate Medical University Iwate Tohoku Medical Megabank Organization）により、2011 年に震災復興と医療問題解決のために立ち上げられた。その目的は（1）被災地の震災による健康面での影響を観察すること、（2）その観察によって、潜在的に増加傾向にある疾患の早期発見・治療に貢献すること、（3）遺伝要因、環境要因、病気の関連性を明らかにするため分子疫学的研究を行うこと、である<sup>9)</sup>。TMM はコホート調査、地域医療支援、バイオバンクの設立などのプロジェクトから成っている。コホート調査では、地域住民コホートと三世代コホートが計画された。

### 3. 本研究の背景

#### 3.1. FOT 機器による違い

国内の臨床で用いられている広域周波オシレーション法の機器は、主に IOS とモストグラフである（図 1）。時間軸が無い IOS と異なり、モストグラフでは経時的な 4~36Hz の周波数特性曲線および連続する呼気相と吸気相を 3D カラー画像で表示する<sup>3,10)</sup>。Rrs の高さは、3D カラー画像では下から緑→黄→赤→青の順に色分けされて表示される。モストグラフの結果の 3D カラー画像は、患者側への説明に有用である。両者の測定値の比較検討では、ほぼ一致した結果が出ているが、厳密には、Rrs

と Xrs、周波数依存性の結果に系統的な相違が報告されている<sup>11,12)</sup>。したがって、FOT の検査結果を評価する際には、用いた測定機器を念頭にした解釈が必要である。IOS では日本人の成人・小児共に標準値が報告されているが<sup>13,14)</sup>、大規模コホートにおける成績は報告されていない。一方、モストグラフでは公式な標準値の設定はいまだなされていないが、山形の高畠研究でのコホート研究で測定値の分布が報告されている<sup>15)</sup>。

### 3.2. FOT に関するこれまでの成績

これまで既に、TMM における調査は多数報告されており<sup>16-21)</sup>、FOT も調査に含まれてデータは存在していたが、未解析であった。TMM 以外の大規模疫学研究で呼吸機能検査と FOT の解析をしたものも少なく、山形の高畠研究のみである。高畠研究<sup>15)</sup>は、モストグラフを使用したコホート調査としてもこれまでで最大のものである。2011 年に実施され、対象者は山形県高畠町在住の 40-90 歳の男女で、最終的に 784 人（男性 368 人、女性 416 人）のスパイロメトリーと FOT の測定値を解析した。高畠研究では男女別に FOT 測定値の分布、FOT 測定値の中央値・平均値、年齢・身長・体重との関連が報告された。ここでは FOT 測定値は非正規分布であることや、男女差があることが明らかにされ、貴重な基礎情報となっている。しかし、スパイロメトリーと FOT の測定値の関係については確かめられなかった。また、例えば喫煙歴、病歴、血液検査などの背景要因・生体データと、FOT データとの関連は調べられなかった。

### 3.3. FOT 研究における課題

一般に、FOT の測定自体の再現性は高く個人の測定値自体のばらつきは小さいが、集団内では個人差のために測定値は一定のばらつきがみられ、しかも非正規分布を示すことが知られている<sup>15)</sup>。身長や体重などのほか、喫煙や喘息の素因や病歴などが関与するものと思われるが、大規模な集団において確かめられた報告はこれまでみられない。TMM の一環である地域住民コホート研究では、大規模集団に対して、種々の背景要因と FOT 測定データの収集が行われている。本研究は、それらのデータを用いて FOT の測定値の分布を検証するとともに、被験者の臨床情報や生体データとの関連を解析し、アレルギー素因などの背景要因との関係を明らかにすることを企図したものである。ばらつきが大きく、非正規分布であることが知られている FOT 臨床データでは、例えば測定値が既知の算術平均値であっても、分布上の最頻値とは異なる場合も想定され、正常値の解釈に影響を与える可能性がある。高畠研究においても分布は示されていたが、臨床上の主なデータとの関連は示されていなかった。今回の大規模コホートの中の測定値の分布状況と主な臨床データとの関連を明らかにすることは、臨床上における測定値の解釈に当たって、非常に有用なツールになると期待される。

## III 研究目的

TMM 地域住民コホート研究における FOT 測定値の分布を確認し、臨床情報や生

体データとの関連を明らかにする。

#### IV 研究方法

本研究のデータは、すべて TMM 地域住民コホート研究で集められた。TMM プロトコルは、東北大学大学院医学系研究科倫理審査委員会および岩手医科大学倫理審査委員会に審査され、承認された。TMM 地域住民コホート研究の最新の承認番号は 2017-4-88 である（2018 年 3 月 19 日承認）。TMM 地域住民コホートは、ヘルシンキ宣言<sup>22)</sup>、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針<sup>23)</sup>、その他すべての適用可能なガイドラインに従って実施された。

調査方法は、相乗り型とセンター型の 2 つに分類される。相乗り型は、自治体が特定健診対象者（住民票が宮城県にあることが前提）に受診票を送付する際、地域住民コホート調査の案内を同封してもらい、参加者を募るものである。参加希望者は指定の日時に、指定の健診会場に赴くことになる。登録基準は 20-74 歳で一通りの検査を受ける人、除外基準は 20 歳未満、75 歳以上、一部検査のみを受ける人、生活保護者、障害者認定者、既に調査に参加している人、である。センター型は、ToMMo のホームページで随時参加者を募っている (<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/chco/>)。参加希望者は、宮城県内の 7 つの地域支援センター（仙台、気仙沼、大崎、石巻、多賀城、岩沼、白石）のうち最寄りのセンターに申し込みをする。登録基準は宮城県在住の 20 歳以上の人（年齢上限なし）、除外基準は住民票が宮城県ではない人、20 歳未

満の人、既に調査に参加している人である。本研究では、センター型対象者のデータのみ扱った。2013 年 10 月～2016 年 9 月の期間、17,708 人から本研究参加についてのインフォームドコンセントを取得した。対象者の中には、健常人も疾患を持つ人も含まれていた。データの不備を認めた人や、2018 年 5 月 28 日までに同意の撤回があった人 1,477 人を除外し、最終的には 16,231 人（男性 4,886 人、女性 11,345 人）の解析を行った。解析したのは調査票の基本情報（性別、年齢、喫煙歴、病歴）、身体測定情報（身長、体重、体格指数 [以下 BMI; body mass index] ）、血液検査（血清 IgE 値、末梢好酸球数）、スパイロメトリーデータ（%肺活量 [以下%VC;%vital capacity]、FEV1/FVC、FOT データ（R5、X5）である。スパイロメトリー検査は HI-801（チェスト社）、FOT 検査はモストグラフ-01（チェスト社）を使用し、双方とも少なくとも 2 回の測定を行った。得られた許容可能なデータの内、スパイロメトリーは、FVC、FEV1、最大呼気流量各値の和が大きい方が自動選択されるが、努力呼気の途中で吸気した場合などにより手動で選択する場合は、フローボリューム曲線のピークが高く、呼気曲線が滑らかな方を採用した。FOT は、R5 がより低値の方を採用した。スパイロメトリーは国際的に標準的な測定手技で行った<sup>24)</sup>。FOT 検査は、ERS（European Respiratory Society）/ATS（American Thoracic Society）タスクフォースによって示された方法に従って行った<sup>2)</sup>。すなわち、以下の通りで行った。測定時、被験者は首や背中を伸ばした状態で椅子に座り、ノーズクリップを装着する。本体に呼吸機能検査用フィルター（スパイロフィルタ 999、チェスト社）とディスポマウスピース（アイ

フィットマウスピース、チェスト社）を接続し、マウスピースを空気漏れのないようにくわえる。頬部を手的に軽く押さえ、安静呼吸を行う。呼吸流量で評価されたコヒーレンス(連続する2回の呼吸のフロー信号の相関度合を示す数値)が0.7以上となって安静呼吸が安定したと機器が認識した後、自動的に測定が開始される。スピーカーで0.25秒に1回の頻度で発生させたパルス波をマウスピースから生体内に伝搬させ、その際の口腔内圧と気流量をマウスピース接続部分のセンサーによって連続測定する。得られた口腔内圧と気流量の波形をフーリエ解析し、周波数特性の時間経過を0.25秒毎に追跡する。安静呼吸サイクルが5回繰り返されたところで自動的に測定終了となる。FOTデータの妥当性と質は、現場の検査者によって確認され、その後2人の研究者（三浦と黒澤）によって再確認された。

統計解析には統計ソフト JMP Pro13 を使用した。統計的有意性はピアソンの  $\chi^2$  検定、t 検定、分散分析、単変量解析、重回帰分析を用いて検討した。正規分布を示さなかった項目は、必要に応じて対数変換をした。X5 は  $-X5+1$  を対数変換することで正規分布に近似した。データは 平均値±標準偏差もしくは中央値（四分位範囲）で表した。P 値は 0.05 未満を有意とした。

## V 研究結果

被験者の臨床情報や生体データの中で、年齢、身長、体重、BMI、喫煙歴、血清 IgE 値、末梢好酸球数、%VC、FEV1/FVC において、有意な性差を認めた ( $p < 0.0001$ )

(表 1)。拘束性換気障害 ( $\%VC < 80\%$ ) を認めた人は 3.47% (男性では 4.44%、女性では 3.05%) で、閉塞性換気障害 ( $FEV1/FVC < 0.7$ ) を認めた人は 4.24% (男性では 7.80%、女性では 2.71%) であった。病歴では COPD、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー (各  $p < 0.0001$ )、その他呼吸器疾患 ( $p < 0.05$ ) で有意な性差を認めた。

図 2 では R5 のヒストグラム、図 3 では X5 のヒストグラムを示した。ヒストグラムは更に性別、BMI、 $\%VC$ 、 $FEV1/FVC$  で階層化した。R5、X5 とともに、最頻値の単一のピークを伴って非正規分布を示した。R5 では、男性と女性でピークに約 1.00  $cmH_2O/l/sec$  の明らかな違いを認めた ( $p < 0.0001$ )。最頻値は、男性では 1.79  $cmH_2O/l/sec$ 、女性では 2.84  $cmH_2O/l/sec$  であった。男女ともに、高い BMI は高い R5 との有意な関係を認めた ( $p < 0.0001$ )。また、ピークに明らかな違いを認めなくても、 $\%VC < 80\%$ 、 $FEV1/FVC < 0.7$  の人は、それぞれ  $\%VC \geq 80\%$ 、 $FEV1/FVC \geq 0.7$  の人よりも、ピークから高い R5 に向かって長い尾を引く分布を示した。X5 では、統計的には有意な性差を認めたが ( $p < 0.0001$ )、その差は小さく、ヒストグラムではほぼ同様の分布に見えた。男女ともに、高い BMI はより陰性の X5 と有意に関連していた ( $p < 0.0001$ )。また、ピークに明らかな違いを認めなくても、 $\%VC < 80\%$ 、 $FEV1/FVC < 0.7$  の人は、それぞれ  $\%VC \geq 80\%$ 、 $FEV1/FVC \geq 0.7$  の人よりも、ピークからより陰性の X5 に向かって長い尾を引く分布を示した。

表 2 では、R5 と X5 の値を喫煙歴、病歴 (複数選択可)、血清 IgE 値、末梢好酸球数で階層化して示した。性別でみると、平均±標準偏差は、R5 では男女それぞれ 2.51

$\pm 0.99 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ 、 $3.30 \pm 1.24 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$  であり、男性は女性よりも低い R5 を示した ( $p < 0.0001$ )。同様に、X5 では男女それぞれ  $-0.50 \pm 0.63 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ 、 $-0.69 \pm 0.75 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$  であり、男性は女性よりも、より 0 に近い値を示した ( $p < 0.0001$ )。喫煙歴のある男性は、喫煙歴のない男性と比べて、有意な R5 の上昇が認められたが ( $p < 0.0001$ )、その差は  $0.10 \sim 0.20 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$  程度で、大きなものではなかった。男女ともに、病歴では COPD や喘息の人が、そうではない人よりも有意に高い R5 とより陰性の X5 を示した (各  $p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$ )。男女ともに、高い血清 IgE 値と高い R5、より陰性の X5 はそれぞれ有意に関連していた (各  $p < 0.0001$ 、 $p < 0.05$ )。また、男女ともに、高い末梢好酸球数と高い R5、より陰性の X5 は有意に関連していた ( $p < 0.0001$ )。

表 3 では、単変量解析で得た FOT データと各項目の相関係数を示した。R5 と有意な相関を認めたのは身長、BMI で、X5 と有意な相関を認めたのは年齢、身長、BMI だった ( $p < 0.0001$ )。相関係数の値については、性別毎に分析すると、BMI と R5 および X5 との相関係数の値は、身長や体重と R5 および X5 との相関係数の値よりも大きかった。男女を統合して分析すると、R5 と身長の相関が強くなり、その一方で R5 と BMI の相関は、有意ではあるが相対的に弱くなった。表 4 では、対話型変数選択を用いて重回帰分析を行い、FOT データと各項目の標準偏回帰係数を示した (表 4)。表 5 では、表 3 で R5 と相関関係が強かった性別と身長を説明変数として重回帰分析を行い、以下の回帰式を得た。誤差の標準偏差は  $\pm 1.14 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ 、自由度調整



決定係数は 0.127 であった。

$$R5 \text{ (cmH}_2\text{O/l/sec)} = 9.05 - 0.04 \times \text{身長 (cm)} + 0.31 \times \text{性別 (男性=1, 女性=2)}$$

現在よく用いられている臨床指標を基に、男性被検者を 4 つのグループに分類して示した (表 6)。グループ A は  $FEV1/FVC \geq 0.7$  かつ  $R5 < 3.00 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ 、グループ B は  $FEV1/FVC \geq 0.7$  かつ  $R5 \geq 3.00 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ 、グループ C は  $FEV1/FVC < 0.7$  かつ  $R5 < 3.00 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$ 、グループ D は  $FEV1/FVC < 0.7$  かつ  $R5 \geq 3.00 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$  とした。各グループの年齢、身長、体重、BMI、喫煙歴、血清 IgE 値、末梢好酸球数、%VC、X5 について調べ、全ての項目でグループ間の有意差を認めた。B は他グループよりも体重と BMI が高かった ( $p < 0.0001$ )。C と D は、A と B よりも高い年齢 ( $p < 0.0001$ )、現喫煙者割合 ( $p < 0.0001$ )、血清 IgE 値 ( $p < 0.05$ ) を示した。D は閉塞性換気障害 ( $FEV1/FVC < 0.7$ ) と  $R5 \geq 3.00 \text{ cmH}_2\text{O/l/sec}$  を示すグループであり、血清 IgE 値、末梢好酸球数共に最も高かった。

## VI 考察

本研究では、FOT 測定値の分布の特性を、大規模地域住民コホート研究のデータを用いて、いくつかの要素と組み合わせて解析し確認した。過去に報告があった通り<sup>15)</sup>、特に R5 で大きな男女差があり、男性が女性よりも有意に低い R5 を示すことを、

統計的に明らかにした。また、測定値の分布も既報通り非正規分布であった。その状況を最頻値と平均値の比較を例にとって解析すると共に、それぞれのヒストグラムの分布で確認した。本研究では新たに、FOT パラメータと BMI、スパイロメトリー、喫煙歴、病歴、血清 IgE 値、末梢好酸球数の有意な関連とその詳細な測定値分布を明らかにした。特に、男女とも BMI が R5 へ強く影響していることを、大規模集団で新たに示すことが出来た。表 4 では、重回帰分析で R5、X5 の回帰式を得たが、臨床への有用性などは更に検討が必要である。

R5 と X5 の性差は既に知られている<sup>15)</sup>。性別毎に分析した場合、男性でも女性でも、R5 に対する BMI の影響は身長と体重のそれよりも強かった。一般に、小児の気道径は成人よりも小さいため、Rrs は成人より高く、その後、成長して成人と同程度まで落ち着く<sup>14,25)</sup>。更に、健常成人 299 人の日本人対象者から FOT の基準値を報告した IOS を用いた初期の研究では、年齢と身長が R5 の決定要因であり<sup>13)</sup>、体重は考慮されていなかった。これらから、健常な小児および成人における Rrs の主要な決定要因は身長と考えられていた。一方、小規模のサンプルであるが、肥満者で Rrs が高くなることは既に報告されている<sup>26,27)</sup>。その機序は、余分な脂肪組織による上気道・胸部・腹部の圧迫により、機能的残気量がクロージングキャパシティー（クロージングボリューム＋残気量）を下回り、通常の換気でも末梢気道が閉塞されてしまうため、などが考えられている<sup>28)</sup>。また、胸壁のコンプライアンスと共に肺のコンプライアンスの影響も無視できない<sup>29)</sup>。本研究で男女別にみた場合には、身長よりも BMI の影

響が強く、体重の要素が無視できないことが示された。BMI はまた、FOT 研究分野で一般的に用いられ呼吸器の弾性および慣性に関する因子である X5 とも有意に関連していた。また、男女を区別なく解析した場合に身長の影響が強くなるのは、身長のデータ範囲が広くなることがより強く統計的に影響することを示唆するものと思われる。試みに、身長と性別を説明変数とした重回帰分析を行って、回帰式を得たが(表 5)、誤差の標準偏差や自由度調整決定係数の点では、その精度は十分ではなかった。また、性別を説明変数から除いた解析も行ったが、性別を説明変数に加えた解析を凌駕するには至らなかった。したがって、R5 の性差の理由として体格の差が要因として大きいものの、エストロゲンの影響<sup>30)</sup>など何らかの性差特有のその他の要因も関係しているものと思われる。

本研究では、特に男性において現在の喫煙状況が R5 と有意に関連していた。このことは、喫煙による呼吸器の障害を反映している可能性があり、FOT をスクリーニングなどに用いれば、疾患の二次予防に役立てることができるとも示唆している。実際、過去の報告では、FEV1/FVC 正常にも関わらず、現喫煙者の約 60% が主に呼気で高い Rrs とより陰性の Xrs を示し、異常所見を示していた<sup>31)</sup>。このような観点で表 6 のように 4 分割を試みると、FEV1/FVC が正常にもかかわらず R5 が高値である集団の特性を見ると (表 6 の B)、肥満の傾向が強く表れたことは興味深い。喫煙歴の影響も当然あると思われるが、それよりも肥満者の影響が大きかった。なお、女性では、R5 と喫煙歴との関連は認められなかった。喫煙者の数が少なかつ

たことや、喫煙歴が自己申告で得られた情報であったことが要因として考えられる。

本研究では、血清 IgE 値、末梢好酸球数と R5、X5 の相関を、大規模コホート研究のデータで初めて認めることができた。高い血清 IgE 値を示す人、また高い末梢好酸球数を示す人は、相対的に高い R5 とより陰性の X5 を示す傾向にあった（表 2）。R5 および X5 の分布範囲が広く重複しており、妥当性の点で不十分ではあるが、その集団の喘息の要因を持つ人の数を反映しているものと考えられる。更に、表 6 のようなサブグループ解析はこれらの傾向を強調しており、臨床現場で有用である可能性を示唆している。

R5 はオシレーション波が 5Hz の時の Rrs を示しており、呼吸器系全体の抵抗を意味するが、特に、気道抵抗の成分が大きく、その状況を鋭敏に反映する<sup>32,33)</sup>。X5 は、呼吸器系全体の弾性と慣性を合わせた状況および気道内の空気の慣性を反映する。したがって、R5 は気道収縮や弛緩の状況を評価することに適している。また X5 は、肺の弾性を含めた状態を評価する際に適しており、これらが反映される FEV1 などのスパイロメトリーの各指標との相関も良好である<sup>34-36)</sup>。したがって、気道の収縮や弛緩を評価する際には R5 が有用であり、肺の弾性の変化やスパイロメトリー指標の推定をする際などには X5 が有用である。なお、本研究では解析をしなかった Xrs の指標として、共振周波数（Fres; resonant frequency）の評価も X5 と同様の意味で有用であり、臨床上一般に用いられている。一般に、FOT データはばらつきが大きく非正規分布であることが知られている。本研究ではその分布を確認し、非正規分布であるこ

とを確認できた。本来、正規分布であれば最頻値と算術平均値はほぼ一致するはずであるが、実際には男女とも最頻値と算術平均値は無視できないほど違いがあった。本研究以後臨床上の解釈をする場合、算術平均値は参考にしつつも、最頻値も参考にし、解釈することが出来る。例えば、男性の R5 の算術平均値は 2.5 cmH<sub>2</sub>O/l/sec 程度であるが、これに対して最頻値は 1.8 cmH<sub>2</sub>O/l/sec 程度であった。仮に、実際の測定値が平均値に近くても最頻値よりは高いことが分かり、一般集団の中ではやや高い傾向にあることが理解出来た。反対に、最頻値に近いデータであれば平均値よりは明らかに低いが、最も普通のデータであることが理解出来る。また、本研究では、BMI やスパイロメトリー指標あるいは種々の臨床情報と FOT データ分布の関連を示すことが出来た。更に詳細な測定値の解釈に結び付けることが出来る。これらから、本研究の成果は、臨床における測定値の解釈に当たって非常に有用なツールになるものと期待される。

本研究はいくつかの限界があり、第 1 に、女性の被験者数が男性よりも圧倒的に多く、男女数で偏りがあった。全体の結果が、女性の結果に影響されてしまった可能性が否定できない。なお、表 6 に示した解析は、男性のみで行っている。R5 の境界値の意味が男女で大きく異なるためである。第 2 に、喫煙歴などいくつかの項目は自己申告で得られた情報である。それら質問票のバイアスのため、正確でなかったことは否定できない。また、COPD や慢性気管支炎の有病率には、その認知度が低いことが影響した可能性がある。健常人と申告した人も、本研究の調査対象ではない疾患を有

している可能性があった。第 3 に、機器の不具合により一部データに偏りが生じた可能性は否定出来ない。

## VII 結論

本研究では、大規模研究で FOT データを解析した。R5 と X5 には性差があり、それぞれヒストグラムの分布で示した。R5 と X5 は、体格、喫煙歴、病歴、血清 IgE 値、末梢好酸球数と有意に関連していた。本研究は、モストグラフの予測値を設定することを目的としたものではなかったが、その基礎資料として十分に有用なものとなると考えられた。また、本研究が明らかにしたことは、実臨床で遭遇する患者における呼吸器データの一側面を反映しているものと思われ、FOT データを解釈するための強力なツールとなるものである。

### <謝辞>

本研究を通じて、多大なる御配慮と御指導をくださいました、産業医学分野の黒澤一教授に心より深く感謝を申し上げます。

本研究を実施するにあたり御協力・御指導いただきました、東北メディカル・メガバンク機構の土屋菜歩先生、高井貴子先生、鈴木 洋一先生、栗山 進一先生、田宮 元先生、寶澤 篤先生、山本 雅之先生に心から感謝申し上げます。

最後に、終始励ましていただきました産業医学分野の各位に感謝申し上げます。

## VIII 文献

- 1) Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, et al: Oscillation mechanics of lungs and chest in man. J Appl Physiol 1956; 8: 587-594
- 2) Oostveen E, Macleod D, Lorino H, et al: The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. Eur Respir J 2003; 22: 1026-1041
- 3) 黒澤 一：呼吸機能検査 モストグラフの開発と応用. 呼吸 2010; 29 : 40-47
- 4) Shirai T and Kurosawa H: Clinical application of the forced oscillation technique. Intern med 2016; 55: 559-566
- 5) 望月 博之：小児の呼吸機能・気道過敏性検査の実際. アレルギー 2009; 58: 512-518
- 6) Loeb JS, Blower WC, Feldstein JF, et al: Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 1020-1024
- 7) Skylogianni E, Douros K, Anthracopoulos MB, et al: The Forced Oscillation Technique in Paediatric Respiratory Practice. Paediatr Respir Rev 2016; 18: 46-51
- 8) 市川 裕久, 永井 仁志, 森 規子, 他: 咳嗽診療における呼気中 NO とモストグラ

フの有用性の検討. 日呼吸ケアリハ学誌 2015; 25: 253-257

- 9) Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, et al: The Tohoku Medical Megabank

Project: Design and Mission. J Epidemiol 2016; 26: 493-511

- 10) Yamauchi Y, Kohyama T, Jo T, et al: Dynamic change in respiratory resistance

during inspiratory and expiratory phase of tidal breathing in patients with chronic

obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 259-269

- 11) Tanimura K, Hirai T, Sato S, et al: Comparison of two devices for respiratory

impedance measurement using a forced oscillation technique: basic study using

phantom models. J Physiol Sci 2014; 64: 377-382

- 12) 五味 ヒサ子, 鹿間 裕介, 横山 侑里絵, 他: 健常人の呼吸抵抗測定における IOS

と MostGraph の比較について. 医学検査 2012; 61: 773-777

- 13) Shiota S, Katoh M, Fujii M, et al: Predictive equations and the reliability of the

impulse oscillatory system in Japanese adult subjects. Respirology 2005; 10:

310-315

- 14) Hagiwara S, Mochizuki H, Muramatsu R, et al: Reference values for Japanese

children's respiratory resistance using the LMS method. Allergol Int 2014; 63:

113-119

- 15) Abe Y, Shibata Y, Igarashi A, et al: Reference values of MostGraph measures

for middle-aged and elderly Japanese individuals who participated in annual



- health checkups. *Respir Investig* 2016; 54: 148-155
- 16) Koshiha S, Motoike I, Saigusa D, et al: Omics research project on prospective cohort studies from the Tohoku Medical Megabank Project. *Genes Cells* 2018; 23: 406–417
- 17) Miyashita M, Ishikuro M, Kikuya M, et al: Development of a Questionnaire Method of Screening for Citrin Deficiency in Schoolchildren. *J Pedia Cong Disord* 2017; 4: 1-7
- 18) Komaki S, Ohmomo H, Hachiya T, et al: An epigenome-wide association study based on cell type-specific whole-genome bisulfite sequencing: Screening for DNA methylation signatures associated with bone mass. *Integr Mol Med* 2017; 4: 1-7
- 19) Tokutomi T, Fukushima A, Yamamoto K, et al: f-treeGC: a questionnaire-based family tree-creation software for genetic counseling and genome cohort studies. *BMC Med Genet* 2017; 18: 71. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0433-4>
- 20) Yasuda J, Katsuoka F, Danjoh I, et al: Regional genetic differences among Japanese populations and performance of genotype imputation using whole-genome reference panel of the Tohoku Medical Megabank Project. *BMC Genomics* 2018; 19: 551. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4942-0>
- 21) Yamamoto K, Hachiya T, Fukushima A, et al: Population-based biobank

- participants' preferences for receiving genetic test results. J Hum Genet 2017; 62: 1037–1048
- 22) The 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 [homepage on the Internet]. World Medical Association Declaration of Helsinki [updated 2008 Oct; cited 2016 Jan 16]. Available from:  
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>.
- 23) Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology; Ministry of Health, Labor and Welfare; Ministry of Economy, Trade and Industry [homepage on the Internet]. Ethical guidelines for human genome/gene analysis research [updated 2013 Feb 8; cited 2016 Jan 16]. Available from:  
[http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1115\\_01.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1115_01.pdf).
- 24) American Thoracic Society: Standardization of spirometry-1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-1136
- 25) American Thoracic Society: An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-1345
- 26) Zerah F, Harf A, Perlemuter L, et al: Effects of Obesity on Respiratory Resistance. Chest 1993; 103: 1470-6
- 27) 磯部 全、原 健一郎、前野 敏孝: MostGraph-01 にて測定した呼吸インピーダ

ンスに対する肥満の影響. アレルギー 2015; 64: 1254-1260

28) Robinson PD: Obesity and its impact on the respiratory system. Paediatr

Respir Rev 2014; 15: 219-226

29) Salome CM, King GG, Berend N: Physiology of obesity and effects on lung

function. J Appl Physiol 2010; 108: 206-11

30) 茆原 順一, 植木 重治: 気管支喘息と性差医学. 日内会誌 2006; 95: 1514-1519

31) Shinke H, Yamamoto M, Hazeki N, et al: Visualized changes in respiratory

resistance and reactance along a time axis in smokers: A cross-sectional study.

Respir Investig 2013; 51: 166-174

32) Mori K, Shirai T, Mikamo M, et al: Colored 3-dimensional analysis of respiratory

resistance and reactance in COPD and asthma. COPD 2011; 8: 456-463

33) 黒澤 一: 広域周波オシレーション法を用いた呼吸機能評価. 喘息 2013; 26: 2-

6

34) 柴崎 篤, 黒澤 一, 田村 弦: モストグラフとスパイロメトリーによる気道狭窄

の評価: 可逆性試験を用いた検討. アレルギー 2013; 62: 566-573

35) 粒来 崇博, 鈴木 俊介, 釣木澤 尚実, 他: 治療により安定した成人気管支喘息患

者における強制オシレーション法を用いた気流制限の評価. アレルギー 2012;

61: 184-193

36) 蘆原 洋輔, 笠原 慶太, 黒田 佑介, 他: 成人気管支喘息患者の病状評価にお

## IX 図

### 図 1) 国内で販売されている FOT 機器

現在、国内では IOS、モストグラフ-01、モストグラフ-02 の 3 種類の FOT 機器が販売されている。

### 図 2) R5 のヒストグラム

R5 のヒストグラムを、性別、BMI、%VC、FEV1/FVC で階層化して比較検討した。

### 図 3) X5 のヒストグラム

X5 のヒストグラムを、性別、BMI、%VC、FEV1/FVC で階層化して比較検討した。

## X 表

### 表 1) 被験者の特性

### 表 2) 基本特性および生化学指標で分類した FOT 指標

### 表 3) 男女別の基本特性および呼吸機能と FOT 指標の関連（単変量解析）

### 表 4) 男女別の基本特性および呼吸機能と FOT 指標の関連（重回帰分析）

### 表 5) 身長と性別を説明変数とした R5 の回帰式

### 表 6) 男性被験者の特性（groupA-D で分類）

図1. 国内で販売されているFOT機器

## IOS マスタースクリーン



(図：フクダ産業資料)

## モストグラフ-01



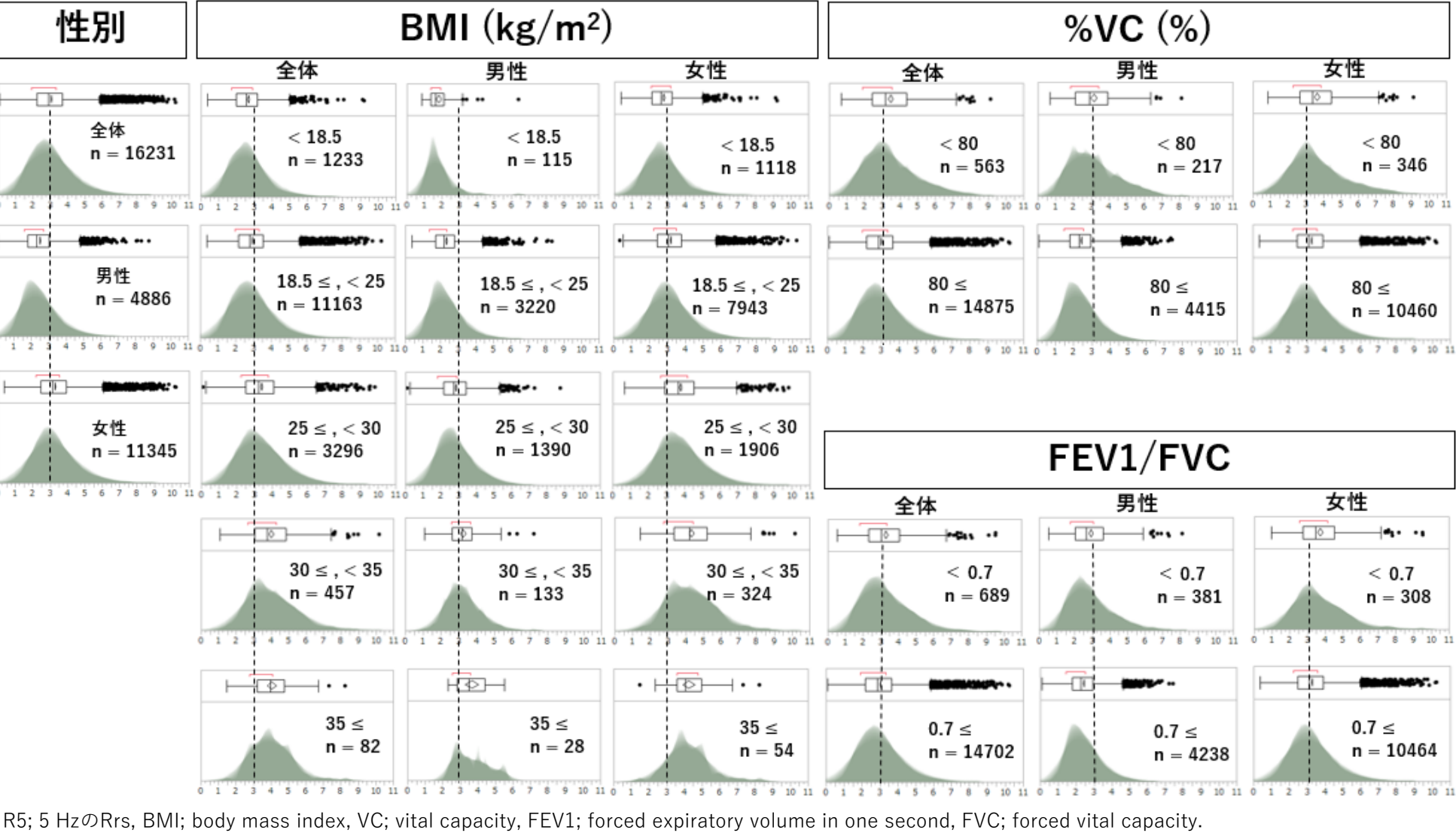
(図：チェスト社資料)

## モストグラフ-02



(図：チェスト社資料)

図2. R5のヒストグラム



### 図3. X5のヒストグラム

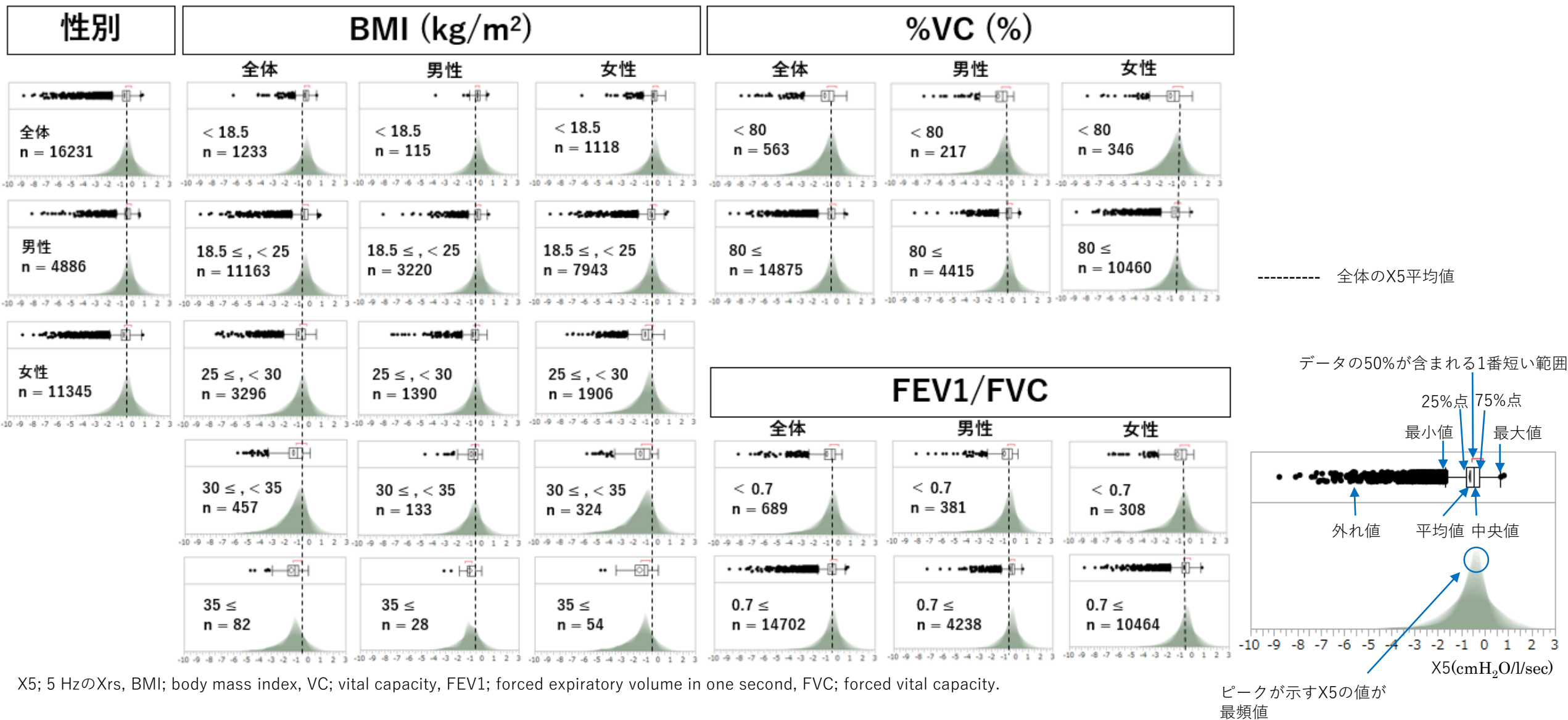


表1. 被験者の特性				
項目	n (全体/男性/女性)	平均値 ± 標準偏差, 中央値 (四分位範囲)		
		全体	男性	女性
年齢 (歳)	16231/4886/11345	58.1 ± 13.2	61.0 ± 13.2	56.8 ± 13.0**
身長 (cm)	16231/4886/11345	159.0 ± 8.0	167.2 ± 6.3	155.5 ± 5.8**
体重 (kg)	16231/4886/11345	57.9 ± 10.9	66.7 ± 10.2	54.2 ± 8.8**
BMI (kg/m²)	16231/4886/11345	22.8 ± 3.4	23.8 ± 3.1	22.4 ± 3.5**
喫煙歴 非喫煙者/過去喫煙者/現喫煙者		n = 10431/3949/1762 (64.6%/24.5%/10.9%)	n = 1394/2500/975 (28.6%/51.4%/20.0%)	n = 9037/1449/787 ** (80.2%/12.9%/7.0%)
病歴 (複数選択可) 特になし		n = 10808(66.6%)	n = 3455(70.7%)	n = 7353(64.8%)**
COPD		n = 36(0.2%)	n = 23(0.5%)	n = 13(0.1%)**
慢性気管支炎		n = 144(0.9%)	n = 39(0.8%)	n = 105(0.9%)
喘息		n = 1051(6.5%)	n = 294(6.0%)	n = 757(6.7%)
アレルギー性鼻炎		n = 3435(21.2%)	n = 824(16.9%)	n = 2611(23.0%)**
アトピー性皮膚炎		n = 890(5.5%)	n = 251(5.1%)	n = 639(5.6%)
食物アレルギー		n = 617(3.8%)	n = 98(2.0%)	n = 519(4.6%)**
慢性副鼻腔炎		n = 842(5.2%)	n = 242(5.0%)	n = 600(5.3%)
他の呼吸器疾患(肺癌、結核など)		n = 481(3.0%)	n = 179(3.7%)	n = 302(2.7%)*
血液検査				
血清 IgE 値 (IU/mL)	16221/4885/11336	53.0(19.0-150.0)	78.0 (28.0-230.0)	45.00 (17.0-125.0)**
末梢好酸球数 (/μL)	16231/4886/11345	102.9 (59.4-177.0)	121.9 (68.9-204.0)	98.6 (56.7-162.0)**
スパイロメトリー				
%VC (%)	15438/4632/10806	103.0 ± 13.8	101.9 ± 13.7	103.5 ± 13.9**
FEV1/FVC	15391/4619/10772	0.80 ± 0.06	0.79 ± 0.07	0.81 ± 0.06**

BMI; body mass index, COPD; chronic obstructive pulmonary disease, VC; vital capacity, FEV1; forced expiratory volume in one second, FVC; forced vital capacity \* : p < 0.05 (男性との比較), \*\* : p < 0.0001 (男性との比較).



表2. 基本特性および生化学指標で分類したFOT指標

項目	n (全体/男性/女性)	平均値 ± 標準偏差					
		R5 (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)			X5 (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)		
		全体	男性	女性	全体	男性	女性
全体と性別	16231/4886/11345	3.06 ± 1.22	2.51 ± 0.99	3.30 ± 1.24*	-0.63 ± 0.72	-0.50 ± 0.63	-0.69 ± 0.75*
喫煙歴							
非喫煙者	10431/1394/9037	3.19 ± 1.25	2.41 ± 0.92	3.31 ± 1.25	-0.67 ± 0.74	-0.47 ± 0.58	-0.70 ± 0.76
過去喫煙者	3949/2500/1449	2.78 ± 1.14	2.52 ± 1.01	3.23 ± 1.21	-0.56 ± 0.67	-0.51 ± 0.65	-0.63 ± 0.71
現喫煙者	1762/975/787	2.93 ± 1.15	2.63 ± 1.01	3.31 ± 1.20	-0.57 ± 0.71	-0.51 ± 0.64	-0.65 ± 0.79
病歴 (複数選択可)							
特になし	10808/3455/7353	3.03 ± 1.22 † †	2.49 ± 0.98 †	3.29 ± 1.24	-0.63 ± 0.72	-0.49 ± 0.59 †	-0.70 ± 0.77 †
COPD	36/23/13	3.39 ± 1.45	2.98 ± 1.23 †	4.11 ± 1.57 †	-1.47 ± 1.50 † †	-1.33 ± 1.37 † †	-1.72 ± 1.74 † †
慢性気管支炎	144/39/105	3.58 ± 1.57 † †	2.72 ± 1.23	3.90 ± 1.57 † †	-0.98 ± 1.13 † †	-1.01 ± 1.34 † †	-0.97 ± 1.04 † †
喘息	1051/294/757	3.37 ± 1.35 † †	2.89 ± 1.20 † †	3.56 ± 1.36 † †	-0.78 ± 0.88 † †	-0.71 ± 0.95 † †	-0.80 ± 0.85 † †
アレルギー性鼻炎	3435/824/2611	3.09 ± 1.18	2.46 ± 0.94 †	3.29 ± 1.18	-0.58 ± 0.63 † †	-0.43 ± 0.52 †	-0.62 ± 0.66 † †
アトピー性皮膚炎	890/251/639	3.04 ± 1.11	2.60 ± 0.93	3.22 ± 1.13 †	-0.50 ± 0.55 † †	-0.45 ± 0.59	-0.52 ± 0.53 † †
食物アレルギー	617/98/519	3.12 ± 1.21	2.64 ± 0.95	3.22 ± 1.23	-0.61 ± 0.64	-0.52 ± 0.58	-0.62 ± 0.65 †
慢性副鼻腔炎	842/242/600	3.11 ± 1.25	2.49 ± 0.99	3.36 ± 1.26	-0.68 ± 0.74 †	-0.55 ± 0.71	-0.73 ± 0.74
他の呼吸器疾患	481/179 /302	3.10 ± 1.34	2.63 ± 1.13 †	3.37 ± 1.38	-0.71 ± 0.85 †	-0.66 ± 1.00 †	-0.74 ± 0.75
血液検査							
血清 IgE 値 (IU/mL) ≤ 170	12601/3383/9218	3.06 ± 1.21	2.46 ± 0.96	3.28 ± 1.22	-0.62 ± 0.71	-0.49 ± 0.60	-0.67 ± 0.74
170 <	3620/1502/2118	3.09 ± 1.26	2.63 ± 1.05	3.41 ± 1.30	-0.66 ± 0.77	-0.54 ± 0.70	-0.74 ± 0.81
末梢好酸球数 (/μL) < 70	5136/1256/3880	3.02 ± 1.18	2.41 ± 0.93	3.21 ± 1.19	-0.59 ± 0.67	-0.46 ± 0.60	-0.63 ± 0.69
70 ≤ , ≤ 440	10619/3433/7186	3.09 ± 1.24	2.53 ± 1.00	3.35 ± 1.26	-0.65 ± 0.74	-0.51 ± 0.62	-0.71 ± 0.79
440 <	476/197/279	3.13 ± 1.21	2.83 ± 1.15	3.35 ± 1.21	-0.70 ± 0.80	-0.68 ± 0.91	-0.72 ± 0.72

COPD; chronic obstructive pulmonary disease, \* : p < 0.0001 (男性との比較), † : p < 0.05, † † : p < 0.0001.

表3. 男女別の基本特性および呼吸機能とFOT指標の関連（単変量解析）

変数	n (全体/男性/女性)	相関係数					
		R5 (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)			X5 (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)		
性別		0.2961**			-0.1170**		
		全体	男性	女性	全体	男性	女性
年齢 (歳)	16231/4886/11345	0.0633**	0.0250	0.1444**	-0.2027**	-0.1810**	-0.2405**
身長 (cm)	16231/4886/11345	-0.3456**	-0.1813**	-0.2200**	0.2476**	0.2003**	0.2436**
体重 (kg)	16231/4886/11345	-0.0027	0.2041**	0.1867**	-0.0733**	-0.0843**	-0.1939**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16231/4886/11345	0.2353**	0.3431**	0.3006**	-0.2666**	-0.2142**	-0.3222**
喫煙歴	16142/4869/11273	-0.1174**	0.0748**	-0.0120	0.0617**	-0.0241	0.0276*
%VC (%)	15438/4632/10806	-0.1358**	-0.2477**	-0.1307**	0.1793**	0.2992**	0.1511**
FEV1/FVC	15391/4619/10772	-0.0676**	-0.1562**	-0.1192**	0.1187**	0.2220**	0.1151**
Log(血清 IgE 値)	16221/4885/11336	0.0063	0.1065**	0.0421**	-0.0144	-0.0506*	-0.0287*
Log(末梢好酸球数)	16231/4886/11345	0.0390**	0.0947**	0.0755**	-0.0462**	-0.0596**	-0.0626**

性別 1: 男性 2: 女性, 喫煙状況 1: 非喫煙者 2: 過去喫煙者 3: 現喫煙者. R5; 5 HzのRrs, X5; 5 HzのXrs, BMI; body mass index, VC; vital capacity, FEV1; forced expiratory volume in one second, FVC; forced vital capacity, \*: p < 0.05, \*\*: p < 0.0001.

表4. 男女別の基本特性および呼吸機能とFOT指標の関連（重回帰分析）

変数	n (全体/男性/女性)	標準偏回帰係数					
		R5 (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)			X5 (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)		
性別		0.2479**			-0.1099**		
		全体	男性	女性	全体	男性	女性
年齢 (歳)	16231/4886/11345	-0.0157	-0.1084**	0.0160	-0.1249**	-0.0722**	-0.1464**
身長 (cm)	16231/4886/11345	-0.2457**	0.0165	-0.0599	-0.1412*	0.0194	-0.2267**
体重 (kg)	16231/4886/11345	0.0163	-0.4946*	-0.2445*	0.6176**	0.2797	0.8021**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16231/4886/11345	0.2793**	0.7746**	0.5155**	-0.7779**	-0.4683*	-1.0620**
喫煙歴	16142/4869/11273	0.0219*	0.0331*	0.0187*	-0.0277*	-0.0052	-0.0354*
%VC (%)	15438/4632/10806	-0.1857**	-0.2529**	-0.1770**	0.2343**	0.3192**	0.2102**
FEV1/FVC	15391/4619/10772	-0.1508**	-0.2188**	-0.1363**	0.1323**	0.2313**	0.0945**
Log(血清 IgE 値)	16221/4885/11336	0.0221*	0.0340*	0.0192*	-0.0114	0.0082	-0.0197*
Log(末梢好酸球数)	16231/4886/11345	0.0234*	0.0282*	0.0240*	-0.0169*	-0.0191	-0.0150

性別 1: 男性 2: 女性, 喫煙状況 1: 非喫煙者 2: 過去喫煙者 3: 現喫煙者. R5; 5 HzのRrs, X5; 5 HzのXrs, BMI; body mass index, VC; vital capacity, FEV1; forced expiratory volume in one second, FVC; forced vital capacity, \*: p < 0.05, \*\*: p < 0.0001.

表5. 身長と性別を説明変数としたR5の回帰式

目的変数	説明変数	回帰式	自由度調整 決定係数	誤差の 標準偏差
R5 (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)	身長 (cm)	R5= 11.482149 – 0.052930 × <b>身長</b>	0.12	1.15*
	身長 (cm) 性別 (男1, 女2)	R5= 9.045205 – 0.040933 × <b>身長</b> + 0.311357 × <b>性別</b>	0.13	1.14*

R5; 5 HzのRrs, \* : p < 0.0001.

表6. 男性被験者の特性 (group A-Dで分類)

項目	n (A/B/C/D)	平均値 ± 標準偏差,中央値 (四分位範囲)			
		A	B	C	D
年齢 (歳)	3263/975/234/147	60.5 ± 13.4	60.4 ± 13.2	67.3 ± 9.1	67.5 ± 9.9**
身長 (cm)	3263/975/234/147	167.8 ± 6.3	165.7 ± 6.1	167.0 ± 6.5	165.4 ± 6.1**
体重 (kg)	3263/975/234/147	66.0 ± 9.6	70.2 ± 11.0	63.3 ± 8.8	64.7 ± 9.7**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	3263/975/234/147	23.4 ± 2.8	25.5 ± 3.2	22.6 ± 2.4	23.6 ± 2.9**
喫煙歴					
非喫煙者		n = 1013(31.1%)	n = 256(26.4%)	n = 42(18.0%)	n = 20(13.7%)
過去喫煙者		n = 1649(50.7%)	n = 518(53.4%)	n = 134(57.5%)	n = 76(52.1%)
現喫煙者		n = 592(18.2%)	n = 196(20.2%)	n = 57(24.5%)	n = 50(34.3%)
病歴 (複数選択可)					
特になし		n = 2962(64.6%)	n = 51(60.7%)	n = 234(58.6%)	n = 12(31.6%)**
COPD		n = 8(0.2%)	n = 1(1.2%)	n = 9(2.3%)	n = 0(0%)**
慢性気管支炎		n = 27(0.6%)	n = 0(0%)	n = 3(0.8%)	n = 2(5.3%)**
喘息		n = 210(4.6%)	n = 7(8.3%)	n = 46(11.5%)	n = 8(21.1%)**
アレルギー性鼻炎		n = 732(16.0%)	n = 15(17.9%)	n = 40(10.0%)	n = 3(7.9%)*
アトピー性皮膚炎		n = 223(4.9%)	n = 3(3.6%)	n = 13(3.3%)	n = 2(5.3%)
食物アレルギー		n = 82(1.8%)	n = 1(1.2%)	n = 7(1.8%)	n = 2(5.3%)
慢性副鼻腔炎		n = 204(4.5%)	n = 4(4.8%)	n = 21(5.3%)	n = 3(7.9%)
他の呼吸器疾患		n = 135(2.9%)	n = 2(2.4%)	n = 26(6.5%)	n = 6(15.8%)**
血液検査					
血清 IgE 値 (IU/mL)	3262/975/234/147	71.0 (26.0-200.0)	86.0 (33.0-240.0)	110.0 (38.0-312.5)	160.0 (66.0-510.0) *
末梢好酸球数 (/μL)	3263/975/234/147	119.7 (65.4-198.5)	130.5 (77.0-220.5)	126.8 (71.8-220.1)	161.6 (88.9-248.4) **
スパイロメトリー					
%VC (%)	3263/975/234/147	103.5 ± 13.1	97.3 ± 13.6	105.0 ± 14.3	93.6 ± 16.3**
MostGraph					
X5 (cmH <sub>2</sub> O/l/sec)	3263/975/234/147	-0.32 ± 0.30	-0.88 ± 0.76	-0.39 ± 0.40	-1.65 ± 1.43**

BMI; body mass index, COPD; chronic obstructive pulmonary disease, VC; vital capacity, X5; 5HzのXrs, \* : p < 0.05 (A-D間の比較), \*\* : p < 0.0001 (A-D間の比較).

